Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Professor Dr. Groll.

Über die Einwirkung von „Trypsin mit Labwirkung" auf Gewebsschnitte

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Rolf Coqui
aus Wopersnow / Pommern

Würzburg 1939

Druckerei wissenschaftl. Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Berichterstatter: Professor Dr. Hermann Groll.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Untersuchung von Gewebe durch Verdauung ist eine alte gebräuchliche Methodik. In allen Büchern über die mikroskopische Technik finden sich Angaben darüber, daß durch die Einwirkung verschiedener Fermente bestimmte Gewebsarten zu besonders guter Darstellung gebracht werden können. Die beiden hauptsächlichsten Fermente, die in der histologischen Untersuchung gebraucht werden, sind Pepsin und Trypsin, weil sich ihre Wirkungen am histologischen Präparat vielfach entgegengesetzt verhalten. So gibt Romeis an: „Bei Pepsinverdauung werden die kollagenen Fasern des Bindegewebes, Knorpels und Knochens, das Retikulingewebe, die Hornsubstanz der Nägel und Federkiele gelöst. Das elastische Gewebe widersteht dagegen lange. Nuklein, Neurokeratin, Haarkeratin, Chitin, Fett und Kohlhydrate werden nicht angegriffen. — Bei Trypsinverdauung werden elastisches Gewebe, Nukleine, Mucin, Leim, Chondromucoid sowie die meisten gemeinen Eiweißkörper u. a. gelöst. Die kollagenen Fasern des Bindegewebes, Knorpels und Knochens, das Retikulingewebe, Hornsubstanz, Chitin, Fett und Kohlenhydrate werden dagegen nicht oder nicht wesentlich verändert."

Romeis gibt zwar an, daß es am einwandfreisten sei, die Verdauung am frischen, unfixierten Präparat vorzunehmen, trotzdem aber haben in der mikroskopischen Untersuchungstechnik vielmehr jene Methoden Eingang gefunden, die sich mit der Stückverdauung und der Schnittverdauung fixierten Materials befaßten.

Bei der Verdauung von solchem fixierten Gewebe ist natürlich die Möglichkeit gegeben, daß sich die Enzymwirkung in anderer Weise äußert, als wenn man die Enzyme auf das native Gewebe einwirken läßt. Ist doch z. B. bekannt, daß genuine Proteine gegenüber den Proteinasen eine gewisse Resistenz zeigen können. (Oppenheimer). Eine absolute Resistenz genuiner Proteine gegen sämtliche Proteinasen ist sehr selten. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß es sich nur um eine relative Resistenz handelt, d. h., daß die betreffenden Substrate nur mehr oder minder verlangsamt angegriffen werden. Absolut resistent scheinen nur die Keratine und einige verwandte zu sein. Die Ursache dieser Resistenz liegt

in der festen Verknüpfung der Hauptvalenzketten einerseits durch polare Bindungen, andererseits durch S-S-Gruppen. Hebt man diese Bindungen durch alkalische Hydrierung auf, so verbleibt ein normales durch Proteinasen spaltbares Protein.

Nach der Theorie von Bergmann ist der erste Akt beim Abbau der Proteine die Anlagerung des Enzyms an drei Gruppen: bei den Dipeptiden sind diese die Peptidbindung, das benachbarte Carboxyl und die benachbarte Aminogruppe. Dadurch wird das Substrat in eine bestimmte räumliche Konfiguration hineingezwungen. Diese setzt aber eine gewisse freie Beweglichkeit der Ketten voraus, die bei den löslichen Proteinen tatsächlich vorhanden ist. Wo sie fehlt, können die Enzyme nicht wirken. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Versteifung der Ketten chemisch bedingt ist, oder ob sie durch genuine Faserkonstruktur rein mechanisch-morphologisch hervorgerufen wird, wie beim genuinen Kollagen, das in der Faser selbst nicht angreifbar ist, sondern nur an den freien Enden. Hierher gehört noch die Beobachtung Nauens, daß Kollagen nach Quellung leichter angreifbar wird.

Viel wichtiger als die absolute Resistenz gegen Fermente beim Abbau von Proteinen sind die Beobachtungen über die relative Resistenz; d. h., daß ein Protein gegen eine der beiden Hauptproteinasen ganz resistent ist oder sehr langsam angegriffen wird, von der anderen dagegen schnell gespalten wird. Wir sprechen hier in der Hauptsache von Pepsin und Tryptasen. In vielen Fällen wirkt das Pepsin sehr schnell und führt zu noch hohen Abbauprodukten, die dann ohne weiteres von Tryptase gespalten werden, während letztere primär auf das genuine Protein sehr langsam wirkt oder beinahe völlig resistent ist. Die Verhältnisse sind noch ziemlich verwickelt. Teilweise führt man die Resistenz auf irgendwelche Hemmungskörper zurück, die durch stärkere Acidität oder durch Kochen zerstört, oder durch Aktivatoren überwunden werden, teilweise sieht man sie im Substrat selbst, daß nämlich die Konfiguration der Ketten, die gegenseitige Verklammerung ihrer einzelnen Glieder, dem Enzymangriff einen sehr erheblichen Widerstand entgegensetzt, der erst durch die hohe Acidität, die für die Pepsinwirkung notwendig ist, gebrochen wird.

Bei diesen offenbar sehr verwickelten und teilweise noch ungeklärten Bedingungen, die hinsichtlich der relativen Resistenz nativer Eiweißkörper gefunden werden, kann es nicht verwunderlich sein, daß auch bei der Einwirkung von Fermentlösung auf native Gewebsschnitte vielfach ein unterschiedliches Verhalten

gefunden wurde. So weisen schon Merkle und Groll bei Untersuchungen über die Cariolyse darauf hin, daß trotz scheinbar einheitlichen nativen Gewebes Unterschiede hinsichtlich der Kernauflösung, der Cariolyse, aber auch hinsichtlich der Plasmaauflösung gefunden wurden. Die Versuche waren durchweg an unfixierten, nach der Methode von Schulz-Brauns mit dem Messertiefkühler hergestellten Gefrierschnitten angefertigt worden, um einen Vergleich mit den Vorgängen bei der Autolyse von Leichenorganen anstellen zu können. Groll berichtet hierüber: „Solche Unterschiede zeigten sich sowohl bei jenen Versuchen, die dem Ablauf der kadaverösen Autolyse in den verschiedensten Organen galten, als auch bei jenen, die auf der Einwirkung von Fermenten auf die Gewebe beruhten. Die ersteren Untersuchungen, die neben Merkle, vor allem Manstein und Arnhold ausführten, ergaben als Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse in der postmortalen Autolyse einerseits den verschiedenen stofflichen Aufbau der einzelnen Zellen bzw. Zellgruppen. Es zeigte sich dabei, daß das verschiedenartige Verhalten der einzelnen Zellen offenbar nicht nur durch die wechselnde chemische Konstitution der Zellstoffe, sondern auch durch den wechselnden Fermentgehalt der Zellen bedingt ist; andererseits spielte auch die jeweils herrschende Wasserstoffionenkonzentration eine große Rolle für den Ablauf der Zellabbauvorgänge."

Bei den Verdauungsversuchen dieser Autoren wurde vorwiegend Papain und Trypsin verwandt. Dabei zeigten sich im alkalischen Bereich schon nach ½stündiger Einwirkung Verdauungen des Gewebes, die morphologisch bis zum vollständigen fädigen Zerfließen aller Strukturen führten und histologisch der einfachen postmortalen Autolyse glichen, vor allem, wenn die Autolyse in den entsprechenden Pufferlösungen allmählich zustande kam. Deshalb kamen sie zu dem Schluß, daß die verschiedene Wirkung der Enzyme von dem Reaktionsmilieu abhängig ist. Beim Papain machte die Verdauung im sauren Bereich histologisch ganz andere Bilder als im alkalischen Bereich. Bei P_H5 trat eine eigenartige Verdauungsgerinnung auf, und das Gewebe sah wie koaguliert aus, während Kern und Protoplasma vielfach wie angenagt erschienen.

Bei diesen Versuchen an frischen nativen Gewebsschnitten zeigte sich nun auch ein scheinbarer Widerspruch gegenüber der oben schon erörterten Resistenz der nativen Eiweißkörper gegenüber Verdauungsfermenten. Es zeigte sich nämlich, daß die na-

tiven Gewebsschnitte viel schneller und weitgehender verdaut wurden, als die denaturierten, fixierten. Doch ist dieser Widerspruch offenbar nur ein scheinbarer, denn:
1. werden auch die fixierten Gewebsschnitte von den Verdauungsfermenten angegriffen, sodaß es sich nur um eine scheinbare Unwirksamkeit handelt, insbesondere auch wegen der Kürze der Einwirkungsdauer (bis 1stündige Versuchszeit).
2. aber wird die starke Verdauung von frischen nativen Gewebsschnitten wohl insbesondere durch die starke Quellungsfähigkeit der Gewebsschnitte bedingt. Hat doch schon Nauen gezeigt, daß z.B. Kollagen im Quellungszustand viel leichter angreifbar ist. (siehe oben). Es dürfte ja auch kein Zweifel sein, daß die Fermente in das aufquellende Gewebe viel leichter eindringen können, als in nicht mehr so gut quellbares, denaturiertes Eiweiß. Schon Mönnighoff konnte z.B. zeigen, daß im natürlichen Zellverband denaturiertes, nämlich nekrotisches Gewebe von Fermentlösungen schwerer angegriffen wird als das natürliche Gewebe. Gerade unter diesem Gesichtspunkt konnte man erwarten, daß ein Ferment mit labender Wirkung sich anders verhalten würde, als ein Ferment ohne Labwirkung. Die Firma Witte hat uns liebenswürdigerweise Trypsin mit Labwirkung zur Verfügung gestellt, wofür ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte. Es war zu erwarten, daß evtl. auch zur Klärung der Vorgänge bei der Koagulationsnekrose weitere Aufschlüsse durch solche Versuche gewonnen werden könnten.

Die Versuchsmethodik war die, daß im allgemeinen unmittelbar nach dem Tode der Tiere die Organe nach der Methode von Schulz-Brauns mit dem Messertiefkühler geschnitten wurden und die Schnitte dann auf Glimmerblättchen gebracht wurden. Diese nativen und glimmerangetrockneten Gewebsschnitte wurden dann in bestimmte Ferment-Pufferlösungen gelegt und diese ganze Verdauungslösung dann in einen Thermostat von 40 Grad gebracht. Anschließend wurden sie nach P. Mayer mit Hämalaun gefärbt; außerdem wurden noch die van Gieson- und Hämatoxilinfärbungen gemacht, obgleich bei diesen Verfahren die Bedenken bestehen, daß durch weniger gute Differenzierung die Kerne schwächer und stärker gefärbt erscheinen.

Die ersten orientierenden Versuche wurden bei einer Phosphatpufferung von $P_H 8$ gemacht, da ja bekanntlich das Optimum der Trypsinwirkung bei $P_H 8$ liegt. Die Isotonie der Verdauungslösung wurde durch entsprechende Verdünnung eines $^1/_3$ mol Phos-

phatpuffers mit der in destilliertem Wasser hergestellten Trypsinlösung erzielt. Als Versuchsobjekte wurden frischgeschnittene Mäuse-Lebern und -Nieren verwendet. Dabei ergab sich, daß von einer labenden Wirkung durchaus nichts festzustellen war. Es trat, genau wie Groll es beschrieben hat, eine absolut „fädige" Verdauung, ein vollständiges Zerfließen aller Strukturen ein. Zunächst wurde natürlich daran gedacht, daß die Konzentration der Lösung vielfach von Einfluß auf die Wirkung sein könnte, und so wurde die verdauende Wirkung in Konzentrationen von 5‰ herab bis 0,2‰ geprüft. Hierbei stellte sich eine Abnahme der verdauenden Wirkung, aber keinerlei Änderung des Verdauungscharakters heraus. Bei Mäuselebern und Kaninchennieren ergab sich genau der gleiche Befund.

Da bei der Untersuchung der Chymase auf Gewebsschnitte (Schanz) festgestellt wurde, daß durch Phosphatpufferung eine Hemmung der labenden Chymasewirkung hervorgerufen wird, so wechselten wir die Pufferung. Bei der Verwendung von Citratpuffer ergab sich auch eine vollständige Hemmung der verdauenden Wirkung. Obwohl wir bei dieser Citratpufferung auch Wasserstoffionenkonzentrationen von P_H5 bis P_H8 zur Verwendung brachten, war keinerlei histologische Veränderung an Mäuselebern und Kaninchennieren feststellbar.

Als nächste Pufferlösung prüften wir Glykokoll und lösten das Ferment zur Wahrung der Isotonie nicht mehr in destilliertem Wasser, sondern in physiologischer Kochsalzlösung auf.

Bei den ersten Versuchen verwendeten wir ½‰ und 1‰ige Lösung von Trypsin in physiologischer Kochsalzlösung, der wir die gleiche Menge von 0,4 mol. Glykokollpuffer zusetzten. Wir gebrauchten 4 Pufferungen von P_H5, 6, 7 und 8. Nach einer Verdauungszeit von 30 Minuten fanden wir bei P_H8 sowohl in der ½‰igen, wie in der 1‰igen Fermentlösung eine vollständige „fädige Verdauung" des Mäuselebergewebes. Bei P_H7 dagegen war nur bei der 1‰igen Lösung eine vollständige fädige Verdauung aufgetreten, während bei der ½‰igen Lösung zwar auch eine fädige Verdauung da war, aber die Struktur des Gewebes doch ungefähr erhalten geblieben war. Die Kerne aber zeigten keine Färbbarkeit mehr, der Chromatingehalt war anscheinend aufgelöst.

Bei einer Pufferung von P_H5 und P_H6 dagegen konnte keine Spur von fädiger Verdauung mehr festgestellt werden. Bei schwachen Vergrößerungen war die Struktur des Lebergewebes zwar

gut erhalten, sodaß man die Gesamtzeichnung der Leber gut erkennen konnte, jedoch eine Kernfärbung war überhaupt nicht mehr feststellbar. Das ganze Gewebe färbte sich mit Hämalaun diffus blau-grau. Der erste Eindruck, den man bei Betrachtung des Präparates erhielt, war der, daß das morphologische Bild weitgehend mit der von Merkle und Groll beschriebenen Verdauungsgerinnung beim Papain übereinstimmte. Ein Unterschied jedoch machte sich bei der Trypsinverdauungsgerinnung gleich bemerkbar, daß die Kerne schon nach ½stündiger Verdauung vollständig unfärbbar waren, während man bei der Papinverdauungsgerinnung nach einer halben Stunde noch Reste von Färbbarkeit feststellen konnte. Bei stärkerer Vergrößerung zeigte sich, daß nicht überall, jedoch vielfach an Stelle der Kerne lochartige Hohlräume gefunden wurden, sodaß man den Eindruck bekam, als seien die Kerne vollständig aufgelöst oder in toto aus dem Protoplasma der Zellen herausgefallen. Aber auch das Protoplasma der Zellen selbst zeigte starke Zeichen einer Verdauung, sodaß die Leberzellbalken vielfach verschmälert und die Kapillaren erweitert waren und die ganze Plasmastruktur einen etwas körnigen Eindruck machte. Das Bindegewebe um die großen Gefäße und die Gallengänge herum war ein fädiges Netzwerk, in dem keinerlei Kernfärbung mehr zu erkennen war. Im übrigen waren auch die Kerne der Kapillarendothelien und die Lymphocyteneinlagerungen, die sich in den Kontrollpräparaten der Mäuselebern fanden, nicht mehr zu erkennen, offenbar vollkommen verdaut.

Selbstverständlich haben wir auch Kontrollversuche angestellt, die beweisen sollten, daß die erzielten Veränderungen auf die Fermentwirkung zurückzuführen sind. So wurden zur Kontrolle die Gewebsschnitte in Kochsalz- und Glykokollösungen eingelegt. Die Gewebsschnitte zeigten keinerlei histologische Veränderung, keine Quellungs- oder Schrumpfungszustände, sodaß auch hierdurch die Isotonie der Lösung bewiesen erscheint. Außerdem wurde auch die Fermentlösung durch 10 Minuten langes Kochen inaktiviert, auch dann traten keine Veränderungen ein, im Gegensatz zu nicht inaktivierten Fermentlösungen.

Groll hatte in seinen früheren Versuchen mit Papain festgestellt, daß durch die postmortale Autolyse nicht nur beim Aufbewahren ganzer Organe Veränderungen in den Geweben auftraten, die sich auf die Verdauungsfähigkeit auswirkten, sondern auch die Gewebsschnitte im angetrockneten Zustand an Glimmerblätter im Verlauf von mehreren Tagen Veränderungen erlitten. Wir prüf-

ten in einer Reihe von Versuchen, ob sich solche Veränderungen der Verdauungsfähigkeit, bzw. der labenden Wirkung bei dem von uns verwandten Trypsin finden würden. Es war z. B. denkbar, daß entweder die Fähigkeit „verdaut zu werden", insbesondere „fädig verdaut zu werden" durch längeres Aufbewahren der Schnitte herabgesetzt würde, oder andererseits, daß ein Einfluß auf die labende, zur Eiweißgerinnung führende Wirkung des Trypsins gefunden werden könnte. Wir ließen deshalb die frischen Gewebsschnitte bei Zimmertemperatur verschiedene Zeit lang lagern, so z. B. 6 Stunden, 1, 2, 4, 5, 6 und 7 Tage, und beließen dann die Schnitte im allgemeinen 30 Minuten lang, manchmal 10, 20 und 60 Minuten lang in ½—1‰iger Fermentlösung mit Pufferzusatz. Selbstverständlich konnten wir feststellen, daß die Verdauung nach 60 Minuten stärker war als nach 30 Minuten. Ein wesentlicher Einfluß auf die Gerinnung konnte aber bis zu dem untersuchten längsten Zeitraum von 7 Tagen nicht festgestellt werden.

Zu den vorstehenden Versuchen hatte ich Leberschnitte von Mäusen verwandt; auch bei der Verwendung von Nierenschnitten konnten im wesentlichen dieselben Verdauungserscheinungen erzielt werden.

Da Schanz bei der Untersuchung der durch Labferment-, Chymase-, erzielten Gerinnung in Gewebsschnitten gefunden hatte, daß ein Zusatz von Calcium-Chlorid in bestimmten Konzentrationen eine Förderung der Gerinnung bewirkte, so untersuchten wir auch die Wirkung unseres Trypsins bei Zusatz von Calcium-Chlorid.

Zunächst prüften wir die Wirkung verschiedener Calcium-Konzentrationen und fanden bei einer Konzentration von 0,5‰ gegenüber der reinen Trypsinwirkung kaum einen Unterschied. Von 0,3% an zeigte sich dagegen deutlich, daß bei P_H7 und P_H8 die fädige Verdauung ausblieb. In weiteren Versuchen verwendeten wir im allgemeinen eine Konzentration von 1%.

Diese Versuche bestätigten bei einer Versuchszeit von 30 Minuten die obigen auch mit einer 0,3%igen Lösung erhaltenen Befunde. Es ergab sich in der ganzen Serie von P_H5 bis P_H8 ein vollständig identischer Befund, der histologisch auch im P_H-Bereich von 7 und 8 dem oben geschilderten Bild einer Verdauungsgerinnung durch Trypsin entsprach, sich aber durch die absolut mangelnde Kernfärbung und die etwas körnige Beschaffenheit des Protoplasmas immer noch von der durch Papaingerinnung ge-

schilderten Verdauung unterschied. Es änderte sich auch nichts im Versuchsergebnis, sei es, daß wir sofort nach dem Tode des Versuchstieres die Gewebsschnitte verdauten oder sie einige Tage im angetrockneten Zustand liegen ließen. Auch mehrstündiges Aufbewahren (bis zu 7 Stunden) der Mäuseleber bei Zimmertemperatur vor Anfertigung der Schnitte brachte kein anderes Ergebnis. Ebenso wenig konnte durch Abkürzung der Versuchszeit bis auf 5 Minuten eine wesentliche Änderung des histologischen Bildes erzielt werden. Wir hatten angenommen, daß durch eine solche Abkürzung der Versuchszeit die Eiweiß ausfällende labende Wirkung gegenüber der verdauenden Enzymwirkung besonders hervortreten würde. Es fand sich zwar bei ganz kurzer Fermenteinwirkung vom Chromatin der Kerne vielfach noch ein Überrest in Form von intensiv färbbaren kleinen Körnchen, aber im Protoplasma war bereits der schon oben erwähnte netzartige, bröckelige Gerinnungsverdauungseffekt in ähnlicher Weise erkennbar, wie bei längerer Enzymeinwirkung.

Bei einem Rückblick auf die Ergebnisse unserer Verdauungsversuche bei Trypsin mit Labwirkung wird zunächst festzustellen sein, ob und inwiefern ein Unterschied in diesen Ergebnissen gegenüber den mit Trypsin ohne Labwirkung früher schon vorgenommenen Gewebsverdauungen sich herausgestellt hat. Merkle und Groll hatten allerdings die meisten Trypsinversuche nur bei P_H8 angestellt. Bei P_H7 und P_H8 wurde durchweg die gleiche

fädige Verdauung gefunden, wie auch wir sie bestätigen konnten. Wohl zeigte sich aber, daß mit dem neuen Ferment nach Calciumzusatz auch bei P_H7 und P_H8 die fädige Verdauung vollkommen aufgehoben wurde, und daß sich bei Glykokollpufferung das histologische Bild einer Gerinnung fand, dagegen nicht bei der Phosphat-Pufferung.

Bei P_H5 und P_H6 fand sich die gleiche Wirkung auch ohne Calciumzusatz, insbesondere fiel bei sämtlichen Pufferungen auf, daß außerordentlich schnell eine Auflösung der Chromatinsubstanz erfolgte, sodaß in allen P_H-Breiten die Kerne innerhalb weniger Minuten nicht mehr färbbar waren. Diese histologischen Bilder, die wir durch die Einwirkung von Trypsin mit labender Wirkung erzielen konnten, gleichen zwar nicht vollständig denen, die sich bei der histologischen Untersuchung der Koagulationsnekrose im Infarkt finden, sie sprechen aber ebenso wie die früheren Versuche von Merkle und Groll in dem Sinne, daß die Auf-

lösung der Chromatinsubstanzen sowohl bei der Autolyse, wie bei der Nekrose nicht, wie man zu sagen pflegt, auf einer einfachen „Auslaugung“ beruht, sondern daß die Möglichkeit durch Analogieschluß gegeben erscheint, es handle sich bei dieser Auslaugung um einen enzymatischen Vorgang. Dabei kann man bei der Autolyse die zelleigenen Fermente zum Erklärungsversuch heranziehen und bei der Nekrose daran denken, daß ebenso gut von außen her ein Ferment an die nekrotischen Zellen herangeführt werden könnte. Schon Weigert und viele Autoren nach ihm sprechen ja von einer Durchströmung des infarzierten Gewebes, und so kann man sich wohl vorstellen, daß mit dieser Strömung etwa das Trypsin des Blutserums zur enzymatischen Wirkung kommen könnte, sodaß man hier bei der Nekrose nicht von einer Autolyse, sondern von einer Heterolyse der Chromatinsubstanzen sprechen könnte.

Auch im Hinblick auf die Frage der ursächlichen Entstehung der Gerinnung bei der sogenannten Koagulationsnekrose bringen unsere Versuche Hinweise. Erst kürzlich ist ja von B. Meyer bei der Untersuchung über die Kolliquationsnekrose mit Recht darauf hingewiesen worden, es sei bisher das Mitwirken eines Enzyms, „einer Koagulase“, bei der Koagulationsnekrose noch nicht erwiesen. Natürlich beweisen auch die vorliegenden Versuche nicht, daß die Gerinnung wirklich ein fermentativer Vorgang ist, die Möglichkeit liegt jedoch nahe.

Wenn auch die fermentativ erzielten Gerinnungen unserer Versuche histologisch nicht ganz dem Bild der Protoplasmagerinnung bei der Nekrose entsprechen, so konnten eben doch Fällungen der Eiweißsubstanzen, eine Art Verdauungsgerinnung bei Wasserstoffionenkonzentrationen zwischen P_H5 und P_H8 erzielt werden. Bekanntlich liegt ja im Infarkt die Wasserstoffionenkonzentration anfänglich im saueren Bereich, um dann bald in den alkalischen Bereich überzugehen (Borger).

So können wir uns zum mindesten vorstellen, daß ebenso wie für die „Kernauslaugung“ auch für die Koagulation bei der Nekrose eine enzymatische Wirkung zur Erklärung der Gerinnung herangezogen werden könnte.

Literaturverzeichnis.

Romeis: Taschenbuch der mikroskopischen Untersuchung. München und Berlin 1932.

Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen. Lieferung 5/1936.

Bergmann: zitiert nach Oppenheimer.

Nauen: Biochemische Zeitschrift 231/1931.

Merkle: Beiträge zur pathologischen Anatomie. Band 92, Heft 3.

Groll: Beiträge zur pathologischen Anatomie. Band 93, Heft 3.

Mönnighoff: Beiträge zur pathologischen Anatomie. Band 102, Heft 1.

Groll: Über die Einwirkung von Fermenten auf Gewebsschnitte. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. Band 101, Heft 4/1939.

Schanz: Inaugural-Dissertation Würzburg 1939.

B. Meyer: Experimentelle Untersuchungen über Kolliquationsnekrose. Inaugural-Dissertation München 1938.

Borger: Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. Band 217, Heft 5 und 6/1933, Band 234, Heft 6/1935.

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Groll für die Überlassung des Themas, sowie vor allem für die wertvollen Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Am 9. September 1911 wurde ich in Wopersnow/Pom. als Sohn des Rittergutsbesitzers Erich Coqui und seiner Ehefrau Karla, geb. Gundlach geboren. Nach anfänglichem Privatunterricht kam ich im Jahre 1925 auf das Staatl. Gymnasium zu Köslin. Ab 1930 besuchte ich das Gymnasium in Stargard/Pommern, wo ich Ostern 1932 mein Abitur bestand. Im April 1932 immatrikulierte ich mich in Halle/Saale für Medizin. Im Sommersemester 1935 bestand ich in Rostock das Physikum. Nach abermaligem Besuch der Universität Halle und der Universität Freiburg kam ich im Sommersemester 1937 nach Würzburg, um hier im Wintersemester 1938/39 mein medizinisches Staatsexamen zu bestehen. Seit März 1939 bin ich als Medizinalpraktikant am Pathologischen Institut der Universität Würzburg tätig.

Rolf Coqui.